

외상 후 스트레스 장애의 이해에 있어서 유전학 및 뇌영상 연구의 기여*

김지은¹⁾ · 류인균¹⁾ · 전찬수¹⁾ · 이유상^{2)†}

Contribution of Genetic and Neuroimaging Studies towards a Better Understanding of Post-Traumatic Stress Disorder*

Jieun E. Kim, M.D., Ph.D.,¹⁾ In Kyoon Lyoo, M.D., Ph.D.,¹⁾
Chansoo Jun, M.D.,¹⁾ Yu-Sang Lee, M.D., Ph.D.^{2)†}

ABSTRACT

Significant advances have been made in understanding the biological underpinnings of post-traumatic stress disorder(PTSD), particularly in the field of genetics and neuroimaging. Association studies in candidate genes related with hypothalamic-pituitary-adrenal axis, monoamines including serotonin, dopamine and noradrenaline, and proteins including FK506-binding protein 5 and brain-derived neurotrophic factor have provided important insights with regard to the vulnerability factors in PTSD. Genome-wide association studies and epigenetic studies may provide further information for the role of genes in the pathophysiology of PTSD. Hippocampus, medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and amygdala have been considered as key structures that underlie PTSD pathophysiology. Future research that combines genetic and neuroimaging information may provide an opportunity for a more comprehensive understanding of PTSD.

KEY WORDS : PTSD · Genetics · Neuroimaging.

서 론

외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder,

이하 PTSD)는 “irritable heart”, traumatic neurosis, “shell shock”, “operational fatigue” 등으로 불렸고 이는 PTSD에 대한 이해의 역사를 반영한다. 정신분석적 접근 및 외상 자체에 대한 관심이 높았던 시대

Received : September 6, 2010 / Revised : September 20, 2010 / Accepted : October 4, 2010

*이 논문은 일부 한국연구재단 글로벌연구네트워크(KRF-2008-220-E00021) 사업의 지원을 받아 수행되었음.

¹⁾ 서울대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²⁾ 용인정신병원 Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

†교신저자 : 이유상, 449-910 경기도 용인시 기흥구 상하동 4

전화) (031) 288-0114, 전송) (031) 288-0180, E-mail) yusanglee@gmail.com

가 있었다. 최근에는 발병 취약성 및 기저 생물학적 요인 등으로 연구의 영역이 확장되고 있다. 또한 인간 뇌의 신경회로 및 각 영역의 기능에 대한 지식을 확장시키는데 PTSD에 대한 연구가 기여하고 있다. 여기에서는 이제까지의 PTSD 연구를 유전학과 뇌영상의 두 분야로 나누어 체계적으로 정리하고 현재까지의 연구가 가진 한계 및 향후 PTSD 연구의 미래에 대해 간략히 언급하고자 한다.

PTSD에 있어서의 유전

PTSD는 그 병인, 즉 외상 경험이 질병명에 명시된 보기 드문 정신과 질환이다. 그러나 외상 경험의 유무가 질환의 이환 여부를 결정짓는 것은 아니다. 비슷한 외상 경험을 가진 집단 중에서 일부는 PTSD 증상을 보이고 일부는 보이지 않는다. 이는 외상 경험 이외에 나이, 성별, 이전의 외상 경험 유무, 사회 경제 수준, 지지 체계의 정도, 성격, 지능 등 다른 요인이 관여하고 있음을 의미하는데,¹⁾ 특히 환경과 유전의 두 축 중에서 유전적 요인에 대한 논의를 하고자 한다.

1. PTSD에 있어서의 가족 및 쌍둥이 연구

PTSD의 가족 연구에서 PTSD를 겪는 개인이 속한 가족에서 PTSD의 유병률이, 같은 외상을 겪었지만 PTSD 증상을 보이지 않는 개인이 속한 가족에서 보다 높은 것으로 알려졌다. 예컨대, 부모가 모두 PTSD로 진단된 캄보디아 난민 아동은, 그렇지 않은 난민 아동에 비해서 PTSD에 이환될 가능성이 5배 더 높았고,²⁾ PTSD를 겪은 홀로코스트(Holocaust) 생존자의 자녀들은 성인이 되어 PTSD에 이환될 확률이, PTSD를 겪지 않은 홀로코스트 생존자의 자녀들이 성인이 되어 PTSD에 이환될 확률 보다 유의미하게 높았다.³⁾ 이는 PTSD 발병의 취약성(vulnerability)에 있어서 중요한 차이가 가족 간에 존재하는 것을 의미한다.

PTSD의 쌍둥이 연구⁴⁻⁶⁾는 가족 연구에서 나타난 가족들 간의 차이가, 공유된 환경으로 인한 것이 아니라 유전적인 차이이며 이러한 유전적 차이가 PTSD 발병에 영향을 주어 대략 30% 정도의 PTSD 위험도에 유전적 다양성이 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 흥미로운 것은 유전적 요인이, 잠재적 외상 사건에 노출될 가능성, PTSD의 발병, 공존 질환의 발생 등에도 영향을 준다는 점이다.⁷⁾ 이는 유전자와 환경이 개별적으로 PTSD의 발

병에 영향을 미치는 것만이 아니라 상호 작용을 하면서 영향을 준다는 것을 의미한다.

쌍둥이 연구는 PTSD의 병인에 있어 유전적 요인이 부분적으로 상당한 영향을 미치고 있음을 알려주었지만, 구체적으로 어떤 유전자가 PTSD의 발병에 관여하고 있는지에 대해서 정보를 제공해 주지 못한다. 따라서 관련 유전자를 찾아낼 분자 유전학 연구가 요구된다.

2. PTSD의 분자 유전학 연구

PTSD의 분자 유전학 연구는 주로 환자 대조군 연구이다. 후보 유전자를 미리 선택해서 해당 유전자의 빈도가 환자, 대조군 간에 차이가 있는지 알아보아 후보 유전자가 질환의 위험도에 어느 정도 기여하는지를 간접적으로 알아 보는 후보 유전자 연관 연구(candidate gene-association study)이다. 이는 대부분의 정신과 질환이 그러하듯이 여러 가지 유전적, 환경적 요인이 발병에 관여하고 있는 질환을 연구하는 경우에 가장 흔히 사용되는 분자 유전학 연구 방법이다. 후보 유전자들을 PTSD의 병리기전을 설명하는 여러 가지 가설들에 따라 크게 세 그룹으로 나누어,⁸⁾ 1) 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 이하 HPA axis), 2) 청반(locus coeruleus)/노르아드레날린에 의해 활성화되는 체계(noradrenergic system), 3) 변연계 전두 공포 신경 회로(limbic frontal neuro-circuitry of fear) 각각에 관련한 유전자들에 대해 살펴 보고자 한다.

1) 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA axis) 관련

후보 유전자

당질 코르티코이드 수용체 체계 관련 유전자: PTSD 환자에서 시상하부-뇌하수체-부신축의 이상이 보고되었는데,⁹⁾¹⁰⁾ PTSD 환자에서 혈중 코티졸의 농도 저하가 그 중요 검사 소견으로 소개되었고 당질 코르티코이드 수용체의 민감도 향진으로 인해 코티졸 농도 조절의 음성 되먹임 고리 기능이 강화되어 혈중 코티졸의 농도가 떨어진다는 주장이 제기되었다.¹¹⁾¹²⁾ 동물 실험을 통해 해마(hippocampus)에는 2개의 중요한 코르티코이드 수용체가 시상하부-뇌하수체-부신축을 조절하고 있다는 것이 알려졌는데,¹³⁾¹⁴⁾ 무기질 코르티코이드 수용체와 당질 코르티코이드 수용체가 그것이다. 당질 코르티코이드는 중추 신경계의 다양한 영역에 영향을 미치는데, 무기질 코르티코이드 수용체와 당질 코르티코이드

수용체의 활성화를 통해 그러한 작용을 한다.¹⁵⁾ 무기질 코르티코이드 수용체의 활성화는 신경 세포를 보호하는 특성을 가지는 반면, 당질 코르티코이드 수용체의 활성화는 중추신경계의 위험 신호에 대한 반응과 연관되어 있다.¹⁶⁾ 상반되는 작용을 하는 2개의 수용체는 해마에 많이 존재한다. 해마는 시상하부-뇌하수체-부신축에 대한 전반적인 억제적 영향을 미치는데, 무기질 코르티코이드 수용체와 당질 코르티코이드 수용체가 협응하며 적절히 기능해야 스트레스에 대한 적절한 반응이 이루어진다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 특히 해마의 당질 코르티코이드 수용체가 중요한 역할을 하는데, 여기에서의 이상이 PTSD나 우울증에서도 발견되었고 상기 질환의 병태 생리에 있어 중요할 것으로 추정되었다.¹⁹⁾ 당질 코르티코이드 유전자와 코르티코이드에 대한 수용체 민감도의 연관성이 발견되었고 N363S와 BclI gene의 다형 현상(polymorphism)이 당질 코르티코이드 수용체의 과민성과 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다.²⁰⁻²²⁾ 그러나 N363S와 BclI gene의 다형 현상이, 외상 경험을 하였지만 PTSD 증상을 보이지 않았던 베트남전 참전 퇴역 군인 집단을 비교해 봤을 때, PTSD 집단에서 더 흔하게 나타나지는 않았고 다만 PTSD 환자 중 BclI GG 유전형(genotype) 집단이 피부 혈관 수축 평가에서 더 민감하고 PTSD 증상이 더 심하며 기저 혈청 코티졸 수준이 더 낮은 것으로 보고되었다.²³⁾ 당질 코르티코이드 수용체의 다형 현상이 PTSD의 발병 취약성과 연관이 있는지에 대한 충분한 증거는 아직 없다.

FKBP5 : FKBP5 단백질은 열 충격 단백질 90(hsp90)의 코사페론(co-chaperone)으로, 당질 코르티코이드에 결합하는 열 충격 단백질 90과 직접적으로 상호작용하여 초단기 음성 피드백 고리를 통해 당질 코르티코이드 작용에 영향을 미친다.²⁴⁾ 체외 실험(*in vitro*)에서 인간 FKBP5 단백질의 과활성화는 당질 코르티코이드의 결합 친화도를 떨어뜨린다.²⁵⁾ FKBP5의 드문 동형접합체(homozygous) 유전자형(rs4713916, rs1360780 그리고 rs3800373)은 인체 혈액 내 단백질에서 FKBP5의 발현을 증가시키는 것으로 알려졌고 이중 rs1360780와 rs3800373은 외상 경험 이후 아동에서의 해리(dissociation) 증상의 증가와 연관되어 있는 것으로 보고되었다.²⁶⁾ 또한 외상 수시간 직후에 측정된 말초 혈액 단백질에서의 FKBP5 메신저 리보 핵산(mRNA)의 증가가 4개월 후의 PTSD의 발생과 연관되어 있는 것으로

나타났다.²⁷⁾ 최근 Binder 등²⁸⁾은 아동기 외상 경험과 FKBP5 유전자의 4개의 단염기 다형성(SNP) 사이에 상호작용이 있고 이는 성인기 PTSD 증상을 예측할 수 있게 해준다는 것을 밝혀내면서 유전자-환경 간의 상호작용의 중요성을 부각시켰다.

엔도카나비노이드(endocannabinoids) : 카나비노이드(cannabinoid) 제1형 수용체의 내생적 리간드(endogenous ligand)인 엔도카나비노이드는 코티코스테론(corticosterone)의 분비를 억제하면서 시상하부-뇌하수체-부신축의 항상성을 조절하는 중요 요소로 알려졌다.²⁹⁾³⁰⁾ ADHD 아동과 그들의 생물학적 부모를 대상으로 한 transmission disequilibrium test(이하 TDT) 연구에서 카나비노이드 수용체 유전자(cannabinoid receptor gene 1)의 C-A, C-G의 두 가지 이형이 모집된 백인 부모들에서 PTSD와 연관되어 있는 것으로 나타났으나³¹⁾ 좀 더 큰 집단을 대상으로 한 연구에서 재확인되어야 할 필요가 있으며 아직 증거가 미약한 편이다.

2) 청반(Locus coeruleus)/노르아드레날린 관련 후보 유전자

편도체 기저외측핵은 청반으로부터 고밀도의 노르아드레날린 신경지배를 받으며³²⁾ 기저외측핵의 노르아드레날린 농도는 스트레스 상황에서 상승한다.³³⁾³⁴⁾ 청반의 신경 세포는 스트레스 상황에서 활성화되어³⁵⁾ 기저외측핵의 노르아드레날린 신경 전달을 조절한다.³⁶⁾

도파민 베타 수산화효소(dopamine beta hydroxylase) : 전투 경험 이후 PTSD를 겪은 환자를 대상으로 시행한, 도파민 베타 수산화효소 유전자에 대한 유전적 관련성 연구³⁷⁾에 따르면 도파민 베타 수산화효소 유전자의 1021C/T 다형 현상은 유전형 빈도에 있어서 차이가 없었고 CC 유전형의 PTSD 집단에서 도파민 베타 수산화효소 활성도가, 같은 유전형의 대조군에 비해 높은 것으로 나타났고 이는 민간인을 대상으로 한 연구에서도 재확인되었다.³⁸⁾

알파 2 아드레날린 수용체 : 노르에피네프린의 말단 자가 수용체(terminal autoreceptor)인 알파 2 아드레날린 수용체는 PTSD에서 보이는 노르에피네프린의 피드백 변화와 연관되어 있는 것으로 보인다. 오피오이드와 같은 알파 2 아드레날린 수용체 작용제(agonist)는 외상 경험 직후에 투약 시 PTSD 발생 위험을 줄이는 것으로 알려져 있으며 최근 이라크 미군들을 대상으로 한 연

구에서 그 효과가 부각되었다.³⁹⁾ 그러나 이와 관련한 유전적 관련성 연구는 찾지 못하였다.

베타 1, 베타 2 아드레날린 수용체 : 베타 1, 베타 2 아드레날린 수용체는 기억의 과잉 고정(overconsolidation)을 조절하는 기능을 보이며,⁴⁰⁾ 외상 직후에 프로프라놀롤 같은 베타 차단제를 투여함으로써 PTSD의 발생을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.⁴¹⁾ 최근 이와 관련하여 프로프라놀롤 투여로 인한 기억 조작(memory manipulation)에 대한 윤리적 문제 제기⁴²⁾가 있으며 프로프라놀롤의 PTSD 예방 효과에 대한 논란도 있다.⁴³⁾⁴⁴⁾ 이와 관련한 유전적 관련성 연구는 아직까지 없는 것으로 보인다.

뉴로펩타이드 Y : 뉴로펩타이드 Y는 동물 실험을 통해 식욕과 보상, 불안과 대사 균형에 관여하는 것으로 알려졌다.⁴⁵⁾ 뉴로펩타이드 Y는 노르에피네프린과 같은 부위에 존재하면서 노르에피네프린, 코티솔의 분비와 연동되어 분비되는 것으로 알려져 있다. 스트레스 상황에서 뉴로펩타이드 Y의 분비는 심리적인 피로움을 줄여 스트레스 저항 요인으로 알려져 있다. PTSD의 환자의 뇌척수액 뉴로펩타이드 Y 농도가 정상인에 비해 현격하게 낮았다.⁴⁶⁾ Pro7/Leu7 유전형이 Pro7/Leu7에 비해 뉴로펩타이드 Y의 더 높은 혈중 농도와 연관되어 있는 것으로 알려져 있으나,⁴⁷⁾ 77명의 베트남 참전 용사를 대상으로 조사하였을 때 PTSD와 상기 뉴로펩타이드 Y의 Pro7/Leu7 단일염기 다형성(SNP polymorphism)간의 유전적 관련성은 관찰되지 않았다.⁴⁵⁾

3) 변연계-전두엽 신경 회로 관련 후보 유전자

세로토닌 계열 : 세로토닌(5-HT)은 편도체(amygdala)가 조절하는 공포 기억 발생에 관여한다.⁴⁸⁾ 상행 세로토닌 경로는 공포 조건화(fear conditioning)의 촉진에 관여하고 배측 봉선핵-뇌실 주위 경로(dorsal raphe nucleus-periventricular pathway)는 위험 인식 후 투쟁 또는 도피(fight-or-flight) 반응을 억제하는데 연관되어 있다.⁴⁹⁾ 세로토닌에 관한 유전 연구로 세로토닌 운반체(5-HTT or SERT)가 가장 잘 알려져 있는데, 이는 우울증에 있어서 가장 많이 연구된 생물학적 기질(biological substrate)이나,⁵⁰⁾ 세로토닌 활성도의 변화는 기분 장애뿐 아니라 스트레스 반응과도 연관되어 있는 것으로 알려졌다.⁵¹⁾⁵²⁾ 세로토닌 계열 유전자와 PTSD와의 유전적 관련성 연구는 많지는 않다. 세로토닌 운반체 전사 개시 영역(SLC6A4, locus 5-HTTLPR)

의 삽입/삭제 다형 현상(insertion/deletion polymorphism) 연구에서 짧은 이형(short variant)이 긴 이형(long allele) 보다 유전자 발현에 있어서 효용성이 떨어졌다.⁵³⁾ 한국인을 대상으로 한 PTSD 환자와 건강한 대조군간의 세로토닌 운반체 전사 개시 영역 유전적 관련성 연구에서는 SS 유전형의 빈도가 PTSD군에서 유의하게 높게 나왔다.⁵⁴⁾ 세로토닌 운반체 전사 개시 영역 유전자의 SS 유전형 집단이나 SL 유전형 집단이 LL 유전형 집단에 비해 공포 자극 후의 편도체 반응이 큰 것으로,⁵⁵⁾ SL군이 LL군에 비해 해마의 N-아세틸아스파테이트(NAA) 농도가 더 낮은 것으로 나타난다는,⁵⁶⁾ 이론이 있긴 하나⁵⁷⁾ 불안이라는 증상과 세로토닌 운반체 전사 개시 영역간의 연관성이 주장되고 있다. 우울증과 관련하여 세로토닌 운반체 전사 개시 영역 SS 또는 SL 유전형이, LL 유전형에 비해 스트레스 이후에 우울증을 더 잘 일으킨다는 보고⁵⁸⁾가 있으나 다른 연구에서 재확인되지 않았고 최근 환경적 요인을 고려하여 세로토닌 운반체 전사 개시 영역 유전형과 우울증간의 상관 관계를 살펴본 메타 연구에 따르면 부정적 사건의 경험 횟수가 많은 것은 우울증과 양의 상관 관계를 보였으나 상기 유전형의 다양성과 우울증간에는 상관 관계가 발견되지 않았고 또 부정적 사건의 경험 횟수와 상기 유전형간의 상호작용도 우울증에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다.⁵⁹⁾

요컨대 세로토닌 운반체 전사 개시 영역 유전자의 L 또는 S 유전형의 차이는 세로토닌 흡수에 영향을 미쳐 정서적 외상 경험 이후의 우울증이나 PTSD 등의 발생에 영향을 주고 있으며 유전적 관련성 연구에서 이견이 있으나 불안 증상, 우울증의 위험도와 관련 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁰⁾

도파민 계열 : 동물 실험을 통해 기측부 편도체(basolateral amygdala), 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex) 및 기타 변연계 부위의 도파민 신경 세포의 반응이 스트레스에 민감하게 반응하고 스트레스로 인한 병리적인 과정에도 관여하며,⁶¹⁾ 스트레스에 대한 이러한 반응에 도파민 수용체의 유전적 차이가 영향을 미치는 것⁶²⁾으로 알려졌다. 베트남 참전 용사를 대상으로 한 연구에서는 도파민을 포함하여 요충 카테콜라민의 농도가 높아져 있었는데, 이는 PTSD의 침투적 증상(intrusive symptom)의 정도와 연관되어 있었다.⁶³⁾

이 같은 배경에서 도파민 관련 유전자는 PTSD의 유전 연구에서 관심을 받게 되었는데, 주로 도파민 D2 수

용체 유전자(D2DA receptor gene)와 PTSD간의 유전적 관련성 연구가 진행되었다. 중독자 치료 센터에 다니는 베트남 참전 용사를 대상으로 하여 Comings 등⁶⁴⁾이 시행한 한 연구에서 PTSD가 발생한 군에서 도파민 D2 수용체 유전자의 A1 대립 유전자 비율이, PTSD가 발생하지 않은 참전 용사에 비해 높았으나, 후속 연구에서 재확인되지 않았다.⁶⁵⁾ 이에 대해서는 대조군 간에 차이 때문이라는 주장, 즉 Gelertner 등이 시행한 연구에서 대조군은 외상을 겪지 않은 건강한 대조군이기 때문에 그들 중 일부는 PTSD의 발병 취약성이 있는 집단이 포함되어 있으나, Comings 등이 시행한 연구의 대조군은 전투 경험을 동일하게 겪었으나 PTSD가 발생하지 않은 집단으로 2개의 연구 대조군간의 차이 때문이라는 주장이 있다.⁸⁾ 또한 Comings 연구에서 물질사용장애 치료 센터(substance abuse treatment center)를 통해 피험자를 모집하면서 발생한 표본선택편이(selection bias), 물질 남용이라는 공존이환, 표본 크기가 작다는 한계 등을 강조하는 주장도 있다.⁶⁶⁾ 또한 과음을 하는 집단에서만 도파민 D2 수용체 유전자의 A1 대립 유전자와 PTSD간에 연관성을 발견할 수 있다는 연구 결과도 있다.⁶⁷⁾ 도파민 D2 수용체 유전자의 957C>T 유전적 다형성이 PTSD의 발병 취약성과 관련되어 있다는 연구 결과도 주목할 만하다.⁶⁸⁾ 그러나 PTSD와 DRD2 혹은 DAT 유전자와의 연관성을 부정하는 연구 결과⁶⁹⁾ 등 이견은 존재한다. 이밖에 이스라엘에서 외상 경험 후 응급실 방문했던 환자들을 대상으로 한 연구에서 도파민 운반체 SLC6A3(DAT1) 3' 유전적 다형성과 만성적 PTSD의 연관성이 보고 되었다.⁷⁰⁾

Brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF) : BDNF는 중추신경계와 말초신경계의 일부 신경세포에 작용하여 기존 세포의 생존을 돕고 새로운 신경 세포 시냅스의 성장과 분화를 촉진한다.⁷¹⁾ 여러 가지 질환과의 연관 가능성이 제기되고 있어 우울증, 정신분열병, 강박증, 알츠하이머 치매 등에서 BDNF 유전자와의 관련성 연구가 많이 진행되었다. 우울증 및 불안장애 관련해서는 항우울제를 처방받은 적이 없는 우울증 환자에서 우울증의 정도가 심할수록 BDNF 농도가 낮은 것으로 관찰되었고 항우울제 투약 후 증상이 호전되면서 BDNF 농도도 같이 상승하며 스트레스가 있으면 BDNF 농도가 감소하는 것으로 보고되었다.⁷²⁾

PTSD와 BDNF간의 좀더 구체적인 연구들을 살펴보

면, BDNF가 학습과 기억에 중요한 역할을 하는 해마의 장기 강화(hippocampal long-term potentiation)에 영향을 준다는 보고가 있으며,⁷³⁾ 스트레스로 인해 해마의 BDNF 메신저 리보핵산의 감소가 나타난다는 보고도 있다.⁷⁴⁾ 또한 정상인에 비해 PTSD 환자에서 혈중 BDNF의 농도가 유의하게 저하되어 있다는 최근의 연구 결과도 있었다.⁷⁵⁾ 그러나 유전적 관련성 연구에 대해서는 Zhang 등⁷⁶⁾의 연구에서 BDNF와 PTSD 사이의 연관성을 발견하지 못했고 BDNF 유전자 이형 중 단일 염기다형성(SNP) G-712A와 물질 의존(substance dependence)과의 연관성만을 보고하였고, Lee 등⁷⁷⁾이 BDNF Val66-Met 유전적 다형성(polymorphism) 연구에서도 PTSD와의 연관성을 발견해 내지 못했다.

PTSD의 구조적 뇌영상 연구에서 거둬 관찰되었던 스트레스와 연관한 해마의 부피 감소와 관련하여, BDNF의 세포 내 포장(intracellular packaging)과 분비를 조절하는 BDNF 유전자의 Val66met 유전적 다형성이 해마의 기능저하 및 부피감소와 연관되어 있는 것으로 알려졌다.⁷⁸⁾ 그런데 만성적 스트레스와 연관한 BDNF 유전자의 발현이 해마에서는 줄어들지만, 측좌핵(nucleus accumbens)에서는 상승하며 여러 실험 모델에서 이것이 스트레스에 대한 취약성(vulnerability)과 연관되어 있는 것으로 알려졌다.⁷⁹⁾⁸⁰⁾ 이는 BDNF가 스트레스 상황에 대한 회복력(resilience)과 관련 있음을 의미한다.⁸¹⁾

3. PTSD의 후성 유전학(Epigenetics) 연구

여러 후보 유전자들과 PTSD와의 관계가 실험대에 위에 올랐지만 뚜렷한 연관성을 보이는 유전자의 규명은 없었다. 이는 PTSD와 같이 유전자와 환경이 상호 작용하는 복합 질환의 유전 연구가 가진 한계일 수도 있겠으나 최근 복합 질환 연구에 있어서의 이러한 유전자와 환경의 상호 작용을 천착하고 설명해내는 이론으로 후성 유전학(epigenetics)이 각광을 받고 있다. Tang과 Ho는⁸²⁾ 후성 유전학을 “DNA 염기서열의 변화를 초래하지 않고 유전자 발현을 변화시키며, 유전될 수 있는 것”이라고 정의한 바 있다. 이는 DNA 메틸화(methylation)와 히스톤 단백질의 변화(histone modification), 그리고 마이크로 리보핵산(microRNA)에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있으며, 여러 복합유전 질환에서 유전자-환경 상호 작용을 매개하는 핵심적인 기전으로 생각되고 있다.

Uddin 등⁸³⁾은 PTSD 환자와 정상 대조군을 대상으

로 메틸화 마이크로어레이(microarray) 연구를 수행하였다. 그 결과 PTSD 환자군의 면역 관련 특정 유전자군에서 메틸화 양상의 변화를 관찰할 수 있었다고 하였다. 이들은 면역체계의 이상조건을 대표하는 것으로 알려진 거대세포 바이러스 *Cytomegalovirus* 항체를 조사하였고, PTSD 환자군에서 거대세포 바이러스 항체가 통계적으로 의미 있게 높은 수준으로 증가되었음을 확인하며, 면역 관련 체계에서 일어나는 후성 유전학적(epigenetic) 변화가 PTSD의 발생과 밀접한 관련을 갖고 있음을 보고하였다.

Franklin 등⁸⁴⁾은 쥐(mouse)를 대상으로 생애 초기에 스트레스를 주고 그 효과를 관찰하였다. 스트레스를 받은 쥐들은 우울증과 비슷한 행동을 보였고, 성체가 되었을 때 새롭고 혐오감을 줄 수 있는 환경에서 반응 양식이 변화되는 양상을 보였다. 이와 같은 형질은 다음 세대에 부분적으로 전달되는 것이 관찰되었는데, 생애 초기 스트레스에 노출된 이들 쥐와 정상적으로 양육된 다음 세대 모두에서 생식 세포 계열 메틸화(germline methylation) 양상의 변화가 관찰된 것으로 보아 후성 유전학적 기제가 이 세대 간의 전달(transgenerational transmission)에 모종의 역할을 하였을 것으로 생각된다. Yehuda와 Bierer는⁸⁵⁾ 홀로코스트 생존자의 자손에게서 PTSD의 발생위험이 증가하는 것을 보고하며, 코티졸의 수준이 부모와 자식세대 모두에게서 낮은 것으로 보아 후성 유전학적 기제가 관여하였을 것으로 추정하는 바 있는데, 상기 Franklin 등의 연구는 부분적으로 이들의 추정이 옳았음을 시사한다.

PTSD 유전 연구의 한계와 미래

PTSD가 삶의 질을 현격하게 떨어뜨리는 만성적 정신과 질환임에도 불구하고 다른 정신과 질환들에 비해 유전자 연구가 많이 진행되지 않았다. PTSD의 발병 취약성과 관련한 유전자 연구가 더 진행되어 외상 경험 직후 취약한 유전자를 가진 집단을 선별할 수 있게 된다면 사회적 지지 및 약물 치료 등의 의료 자원을 예방적 치료에 집중할 수 있게 되어 PTSD 치료의 패러다임을 바꾸는 전기가 될 수 있을 것이다.

그러나 여기에 회의론이 있는 것도 사실이다. 일반적으로 복잡 질환(complex disease)의 유전 연구에서 관련성 연구 결과가 재확인되지 않는 경향이 있어 연구 결과의 해석에 있어서 회의론이 있다.⁸⁶⁾ 또한 PTSD 후

보 유전자 선택에 있어서의 문제도 지적되고 있다. 광범위한 유전자 풀(pool)에 대한 유전 연관 분석(genetic linkage research)을 통해 후보 유전자를 선택한 후 관련성 연구(association study)로 이어지는 것 아니라 PTSD를 설명하는 여러 가설들에 입각하여 후보 유전자를 선택하는 과정이 자의적이라는 주장도 있다.⁸⁷⁾ 또한 PTSD라는 질병이 갖는 독특한 특징으로, 외상 경험의 선행이라는 환경적 요인이 질병 개념에 있어서 상당한 부분을 차지하기 때문에, 나머지 유전 요인으로 PTSD라는 질병 개념을 설명해 내려는 틀은 유동적일 수밖에 없다. 또한 PTSD가 동반 질환이 많은 편인데, PTSD 유전 연구에서 내세우는 후보 유전자들은 상당수가 동시에 흔한 동반 질환에서 유전적 관련성을 보였던 유전자들로 PTSD 유전 연구가 PTSD에 대한 특이적인 유전자를 찾고 있는가 라는 의문을 불러들인다.

이러한 회의론이 공존하는 가운데, PTSD 유전 연구의 미래에 대한 여러 가지 제안들이 나오고 있다. 후성 유전학(epigenetics)과 엔도피노타입(endophenotype)의 개념을 강조한 “보다 유전학적 가설”하에 후보 유전자를 찾아 연구하려는 사람들이 있고, 후보 유전자를 선정해 관련성을 알아보는 가설 검증 보다는 한꺼번에 전체 유전자를 보려는 전유전체 연관성 연구(genome-wide association study)를 주장하는 사람들도 있다.⁸⁷⁾ 최근 Nurses Health Study II(이하 NHS II)의 코호트를 대상으로 한 대규모의 PTSD 유전 연구가 소개되었다.⁸⁸⁾ 68,000여 명의 코호트 중에서 3,000명이 PTSD 환자로 진단되어 그 중에서 1,000명의 PTSD 환자를 선별하여 1,000명의 대조군과 비교하여 이제까지 후보 유전자로 거론되었던 대부분의 유전자에 대한 관련성 연구가 진행될 예정이다. 표본 집단의 규모면에서, 또한 대부분의 후보 유전자에 대한 연관 연구를 동시에 시행한다는 면에서 이전의 PTSD 유전 연구를 아우르는 의미 있는 결과가 나올 것이라 기대된다.

PTSD에 있어서의 뇌영상 연구

1. 구조적 영상(Structural imaging)

1) 해 마

PTSD의 구조적 뇌영상 연구에 있어 해마(hippocampus)는 지속적인 관심을 받아온 영역이었는데, 이는 해

마가 서술 기억(declarative memory)과 스트레스에 대한 신경내분비 반응의 조절에 관여하기 때문이었다. PTSD에서 흔히 보이는 외상 사건에 대한 지속적인 재경험이 해마의 기능 이상과 연관 있을 것이라는 주장이 제기되어 왔으며 또한 동물 실험을 통해 스트레스가 해마의 기능 저하⁸⁹⁾ 및 세포 손상⁹⁰⁾을 가져온다는 것이 알려졌다. 이러한 바탕에서 PTSD 환자에서 해마의 구조적 이상을 확인하려는 연구가 진행되었다.

초기 구조적 뇌영상 연구에서 PTSD 환자에서 해마의 부피 감소가 보고 되었다.⁹¹⁾ 급성기 외상 경험 중에, 혹은 그 이후로 해마가 스트레스와 연관된 신경내분비 물질의 분비로 인해 손상을 받아 부피가 감소한다는 주장도 부상하였다. 동물 실험에서 확인된 대로⁹⁰⁾⁹²⁾ 코티솔의 분비 증가로 인해 해마의 신경위축 및 신경 독성이 늘어난다는 주장이었다. 그러나 코티솔의 농도는 외상 경험 직후 일정 기간 증가되었다가 만성 PTSD 환자에서 이후 오히려 정상 보다 더 감소되어 있다는 보고가 늘어나면서⁹³⁾ 코티솔의 증가로 인해 해마의 신경 손상이 일어나 해마 부피가 감소한다는 주장은 입지가 줄었다. PTSD 환자에서 건강한 사람에 비해 혹은 같은 외상 경험을 하였으나 PTSD가 발생하지 않은 사람에 비해 해마의 부피가 감소되었다는 다수의 보고가 줄지어 보고 되었다.⁹⁴⁻¹⁰⁰⁾ 그러나 부피 감소를 보이는 해마의 편측성(laterality)에 있어서의 불일치도 있었고 여러 연구 마다 제시하는 해마의 부피에 있어서도 큰 차이가 있어 어느 연구자(Bremner)는 해마의 가운데 부분만을 그리는 반면 어느 연구자는 해마의 전체를 그리는 등 일관적이지 않은 면이 있었다. 이런 혼란 가운데, PTSD 환자의 해마 부피의 유의한 감소를 발견하지 못한 연구도 많아졌다.¹⁰¹⁻¹⁰⁶⁾

이에 대해 해마의 부피 감소를 보고 하지 않은 연구들은 참여한 피험자수가 적어서 그렇다는 주장도 있고¹⁰⁷⁾ 대체로 PTSD의 만성적 형태의 피험자가 아닌 비교적 최근의 외상 경험 후의 뇌영상을 얻었기 때문이라는 주장도 있었다. 2개의 후향적 연구¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾에서 PTSD를 경험한 환자를 장기간 관찰하였을 때, 유의미한 부피의 변화는 보이지 않아 외상 후 신경 독성의 증가로 인해 부피가 감소한다는 주장은 설득력이 떨어졌고 대안으로 감소된 해마의 부피가 PTSD의 위험 요인이 될 수 있다는 주장이 제기되었다. 이와 관련하여 베트남 참전 군인을 대상으로 한 일관성 쌍생아 연구에서 외상 경험의 유무와 상관 없이 PTSD를 겪은 환자와 그의 쌍둥이는, 외

상 경험 후에도 PTSD를 겪지 않은 환자와 그의 쌍둥이에 비해서 해마의 부피가 유의하게 적은 것으로 나타났다.¹¹⁰⁾ 이는 PTSD에 있어서 해마의 부피 감소 소견이 질환의 결과라기 보다는 위험 요인임을 시사했다.

흥미로운 것은 항우울제로 쓰이는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 투약 후 PTSD 환자들에서 해마 부피의 증가와 서술 기억의 개선이 보고되었다는 점이다.¹¹¹⁾ PTSD의 치료 효과와 관련하여 해마의 부피 변화가 있다는 것은, 해마의 부피 감소가 PTSD의 위험요인으로 작용한다는 것과 아울러 해마의 부피 변화가 PTSD의 병리에 있어 중요한 요소임을 시사한다.

최근에 PTSD 환자에서 해마의 부분적 부피 감소, 즉 암몬각 3(CA3)/치상회(dentate gyrus) 부분의 부피 감소를 보고하면서 암몬각 1(CA1) 부위는 나이에 따라 감소하는 경향이 있으며 PTSD는 암몬각 3(CA3)/치상회 부분의 부피 감소와 관련 있다는 결론의 연구가 있었다.¹¹²⁾ 향후 PTSD에서 해마의 부피 변화 연구가 해마의 각 부분에 대한 분석으로 세분화될 가능성이 있다.

2) 전두 대상 피질(Anterior cingulate cortex)

전두 대상 피질은, 좌우 반구를 연결하는 뇌량 주변에 위치하는 옷깃 모양의 구조물로, 혈압과 맥박의 조절과 같은 자율신경의 조절뿐만 아니라 보상에 대한 기대, 의사 결정, 동감 및 감정 조절에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 기능적 뇌영상 연구를 통해 외상 경험과 연관된 자극 조건에서 PTSD 환자들의 전두 대상 피질의 활성이 떨어져 있는 것으로 알려졌다.¹¹³⁾

구조적 뇌영상 연구 방법론에 있어서의 진전과 함께 최근의 연구들 중 일부는 전두 대상 피질의 부피 감소에 주목하고 있다. 등쪽 전두 대상 피질의 부피 감소에 대한 보고¹¹⁴⁾가 있었으나 후속 연구들에서는 등쪽 전두 대상 피질 감소가 확인되지 않은 결과를 보인 적도 있었고¹¹⁵⁾ 전두 대상 피질의 부피 감소에 있어서 등쪽과 배쪽간의 일관성이 없는 보고도 있었다.

PTSD에 있어서 구조적 뇌영상 소견의 이상은 대부분 특정 부위의 부피 감소로 나타났는데 이와 관련하여 이것이 PTSD 발병 이전에 존재하는 위험 요인인지 아니면 질환의 결과로 발생하는 것인지에 대한 논란이 해마 부위에 대해서 지속적으로 전개되어 왔고 전두 대상 피질도 이 논란을 피할 수 없었다. 이전에 PTSD에서 해마의 부피 감소가 PTSD의 위험 요인으로 작용한다는 주

장의 근거가 되었던 Gilbertson 등¹¹⁰⁾의 베트남 참전 용사를 대상으로 한 일관성 쌍둥이 연구가 있었는데, 이 연구 피험자의 뇌영상을 이용하여 전두 대상 피질을 관찰하였을 때, 전쟁 경험 후 PTSD를 겪었던 환자가, 전쟁 경험 없는 그의 일관성 쌍둥이 형제보다 전두 대상 피질의 밀도가 더 떨어져 있었다.¹¹⁶⁾ 이는 전두 대상 피질의 부피 감소는, 해마의 부피 감소와는 다르게 PTSD의 발병 전부터 보이는 위험 요인이자기 보다는, 발병 후에 질병의 결과로 발생한 것으로 이해해야 함을 시사한다.

3) 편도체(Amygdala)

편도체는 내측 측두엽 깊이 위치한 아몬드 모양의 구조물로, 감정 반응과 관련한 처리 및 기억에 있어 중요한 역할을 한다. 동물 실험을 통해 만성적 스트레스에 의해 편도체 신경 세포의 위축이 발생한다는 초기 보고가 있기도 하였으나 이후 위축 보다 오히려 신경세포의 수지화(arborization)가 상대적으로 증가한다는 보고도 있었다.¹¹⁷⁾ 사람을 대상으로 한 여러 연구를 통해 경계성 인격장애,¹¹⁸⁾ 알코올 중독,¹¹⁹⁾ 자폐증¹²⁰⁾ 및 우울증과 편도체와의 연관성이 제시되고 있으며, PTSD에 있어서는 외상과 관련한 자극의 제시 시에 기능적 뇌영상에서 편도체의 활성화가 나타나는 것과 관련하여¹²¹⁾ 편도체가 PTSD의 발병에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

외상 경험 후 편도체의 부피 변화에 대한 연구는, 해마에 대한 같은 연구에 비해서 활발하지는 않았다. PTSD 환자군에서 오른쪽 편도체의 부피가 왼쪽에 비해서 작고 이것은 정상에서 오른쪽 편도체의 부피가 일반적으로 더 큰 것과 비교하여 PTSD로 인한 결과라는 주장이 제시되었다.¹²²⁾ 후속 연구에서 좌우 부피비에 있어 차이가 없다는 결과가 제시되기도 하였고⁹⁷⁾¹²³⁾ PTSD를 겪은 어른과 아이 모두를 대상으로 한 메타 분석에서 PTSD 환자군에서 왼쪽 편도체의 부피가 정상군에 비해 작다는 결과가 도출되었다.¹²⁴⁾ 그러나 어른들만을 대상으로 한 최근의 메타분석 결과는 양 군 간의 편도체 좌우 부피비에 있어 유의미한 차이가 존재하는가에 있어 부정적이었다.¹²⁵⁾

4) 전두 대상 피질 외의 전전두 피질(Prefrontal cortex) 부위

공포 기억의 소멸(fear extinction)은 PTSD 증상이 시간의 경과에 따라 호전되는 것을 설명하는 중요한 국

복 메커니즘인데, 전전두 피질이 기억의 소멸(memory extinction)에 있어 중요하다는 보고¹²⁶⁾ 이후 정상 성인을 대상으로 한 연구에서 조건화된 자극의 제시 시에 전전두 피질이 두꺼운 사람이 피부전도도가 더 낮은 것으로 나타나 공포 반응의 조절에 있어서의 개인차가 전전두 피질의 두께와 관련 있다는 주장이 제기되었다.¹²⁷⁾ Geuze 등¹²⁸⁾은 전쟁 참전 경험 후 PTSD 증상을 보이는 퇴역 군인을 대상으로 한 연구에서 정상 대조군에 비해 PTSD 환자군에서 전전두 피질의 두께가 얇은 것으로 보고하였고, Woodward 등¹²⁹⁾은 그 중 특히 외측 안와전두피질(lateral orbitofrontal cortex), 하전두엽이랑의 안외부(pars orbitalis of inferior frontal gyrus)의 피질 감소를 언급하면서 이 부위의 부피 감소로 인해 PTSD 환자의 재학습(relearning), 공포 기억의 소멸(fear extinction)이 잘 이루어 지지 않는 것이라고 주장하였다. 최근 Mollica 등¹³⁰⁾은 베트남 재교육 캠프에서 두부외상을 경험하여 전전두엽 부위의 이상 소견을 보이는 환자들이, 오랜 기간이 지난 후에 증상의 호전이 더딤을 규명하여, 증상의 호전을 포함한 임상경과에 있어서 전전두엽 부위가 중요한 역할을 할 수 있음을 제시하였다.

2. 기능적 영상(Functional imaging)

PTSD의 기능적 뇌영상 연구에서 내측 전전두피질(m-PFC), 해마(hippocampus), 전두 대상 피질(ACC), 편도체(amygdala), 뇌섬엽(insula) 등의 부위가 관심을 받았고 상기 부위의 기능 이상이 PTSD에 있어서의 병리 기전으로 제시되었다. PTSD의 기능적 뇌영상 연구에 있어서는 2가지 자극 방법을 사용하였는데,¹³¹⁾ 첫째는 외상 경험과 관련한 자극을 주어 증상을 유발시키면서 기능적 뇌영상을 얻는 방법이고 둘째는 특정 신경 회로를 자극한다고 알려진 신경 인지 과제를 수행하도록 하면서 기능적 뇌영상을 얻는 방법이었다.

외상 관련 자극을 이용한 증상 유발 방법을 이용한 초기 연구¹²¹⁾에서는 양전자 단층 촬영(positron emission tomography, 이하 PET)이 사용되었고 우측 편도체, 문측 전두 대상 피질(rACC) 등의 활성화 증가, 좌측 전전두엽 등의 활성화 감소가, 중성 자극을 제시할 경우에 비해서 외상 관련 자극을 제시할 때 나타났다. 이후의 후속 연구에서 PTSD 환자는, 외상 경험 후에도 PTSD를 겪지 않은 정상군에 비해서 외상 관련 자극이 있을 경우에 편도체의 반응이 더 컸고¹³²⁻¹³⁴⁾ 복내측 전전두엽의

반응은 떨어져 있었다.¹³⁵⁻¹⁴⁰ 이러한 소견은 후에 PTSD에 대한 편도체 중심의 신경 회로 모델 및 내측 전전두피질(mPFC)의 편도체에 대한 억제력 약화 가설의 바탕이 되었다.

이후의 후속 연구에서 외상 관련 자극을 제시하는 방법 이외에, PTSD에서 중요하게 다루어졌던 해마, 편도체, 전두 대상 피질 등과 연관된 신경 회로를 사용한다고 알려진 신경 인지 과제를 수행하도록 하면서 PTSD 환자와 대조군간의 기능적 뇌영상의 차이를 보려는 연구가 많아졌다. 관심 영역도 늘어나 시상, 두정엽 등의 부위와의 관련성이 제기되기도 하였다.¹⁴¹ 영상의 종류에 있어서도 양성자 단층 촬영(PET)뿐 아니라 기능적 자기 공명 영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI), 단일광자 단층 촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT)으로 다 양해졌다.

1) 편도체(Amygdala)

편도체는 감정적 반응의 생성과 유지에 있어서 중요한 역할을 한다는 것이 동물과 사람을 대상으로 한 연구를 통해 밝혀졌다.¹³³⁾¹⁴² Rauch 등¹²¹⁾의 연구를 통해 알려진 바와 같이, 외상 관련 자극의 제시 시에 중성 자극의 제시에 비해 편도체의 활성이 증가되었고 이는 이후의 단일광자단층촬영을 이용한 후속 연구에서도 같은 결과가 반복되었다.¹⁴³

신경 인지 과제의 수행 중에 얻은 기능적 뇌영상 소견에서도 편도체의 상대적인 과활성화가 관찰되었다. 두려움에 가득 찬 표정의 얼굴 사진을, 중성적 표정의 얼굴 사진의 제시 전에 아주 짧은 시간 동안(예컨대 0.016초) 보여주면서 기능성 뇌영상을 얻는 연구에서 PTSD의 증상 정도에 비례하여 편도체의 과활성화가 나타났다.¹⁴⁴ 상기 연구는 급성기의 PTSD 환자를 대상으로 한 연구로, 편도체의 과활성화가 PTSD가 만성화되기 전부터 존재하는 특성이며, 외상 경험과 직접적으로 연관되지 않더라도 위협을 느끼게 하는 자극의 제시 시에 편도체의 활성화가 일어나고, 편도체의 반응은 매우 짧은 시간 동안의 자극 제시에도 일어날 정도로 빠르게 나타난다는 것을 시사한다. 자극의 제시 시간이 길어지면 오히려 편도체의 활성이, 짧은 시간 동안의 제시 경우보다 줄어든 연구 결과가 있었는데,¹⁴⁵ 이는 같은 자극에 노출되는 시간이 길어질수록, 편도체가 중심이 된 빠른 속도의 위협의

인지 과정 이외의 다른 인지적 과정이 개입될 여지가 많아지기 때문인 것으로 생각된다.

상기 연구들에서의 편도체 활성화는 좌우 구분에 있어 일관되지 않은 연구 결과가 나타나서 어느 연구에서는 좌측 편도체의 과활성화가, 또 다른 연구에서는 우측 편도체의 과 활성화가 주로 나타났는데, 이와 관련하여서 그림 자극의 제시와 문자 자극의 제시가 각각 우측, 좌측 편도체의 자극으로 나타나지 않을까 하는 가설이 있었으나¹⁴⁴ 이후 연구 결과와 상충하지 않았다.

2) 전두 대상 피질(ACC)과 내측 전전두 피질(mPFC)

전두 대상 피질은 초기에 동물 실험을 통해 감정의 조절과 관련 있는 영역으로 알려졌다가 후에 인지적 과제 수행 시, 예컨대 실수 찾기 등의 과제 수행 등에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었고,¹⁴⁶ 세부 영역별로 구분하여 등쪽(dorsal) 전두 대상 피질은 인지적 조절과 실수 처리와 관련한 인지 과정에 관여하는 것으로 알려져 있고 입쪽(rostral) 전두 대상 피질의 경우 감정적 정보의 평가와 정서 반응의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.

전두 대상 피질 부위가 PTSD 환자에서 증상 유발 시 대조군에 비해 활성이 감소되어 있는 것으로 나타났다. 이러한 소견은 여러 연구에서 반복적으로 확인되었다.¹³⁵⁾¹⁴⁷⁾¹⁴⁸ 외상 경험과 관련한 이야기를 소리 자극으로 제시해 증상을 유발하는 방법을 사용한 연구에서 혈중 산소 농도 의존 신호(blood oxygenation level dependence, 이하 BOLD)가 PTSD 환자들의 배쪽(ventral) 전두 대상 피질과 시상에서 상대적으로 더 낮게 나타났고,¹³⁹ 전쟁 관련 사진과 소리를 이용한 증상 유발 연구에서 전투 경험이 있으나 PTSD를 겪지 않은 집단에 비해 PTSD를 겪은 군에서 전두 대상 피질의 활성화가 현저하게 낮게 나타났다.¹³⁵ 지진이라는 동일한 외상 경험 후 PTSD를 겪은 군과 겪지 않은 군을 비교해 보았을 때, 겪지 않은 집단에서 외상 관련 자극을 주었을 때, 전두 대상 피질이 상대적으로 더 활성화되는 것이 관찰되었다.¹⁴⁹

전두 대상 피질의 활성 저하 소견은 PTSD 환자에서 신경 인지 과제의 수행 시에도 나타났다. 일반적인 컬러 스트룹 검사에서는 대조군과 유의한 차이가 없이 전두 대상 피질의 혈류량 증가를 보였던 PTSD 집단이 정서 자극 스트룹 검사(emotional stroop test)에서 전두 대상 피질의 상대적 혈류 감소를 보였다.¹⁵⁰ 이는 외상 관

런 정보 처리의 역제가 요구되는 상황에서 전두 대상 피질의 활성이 떨어짐을 의미하였다.

PTSD를 신경해부학적으로 이해하는 데 있어 중요한 연구로, PTSD와 관련된 뇌 부위들 사이의 기능적 관계를 알아보려는 연구가 있었다.¹³⁸⁾ PTSD 환자에서 편도체와 내측 전전두 피질간에 활성화에 있어서 음의 상관관계가 있어 외상 자극의 제시 시에 편도체의 혈류가 증가될 때, 내측 전전두 피질의 혈류는 상대적으로 감소하였고 감소하는 정도는 증상의 심한 정도와 비례하였다. 따라서 내측 전전두 피질의 활성 감소가 PTSD의 병리에 있어 중요한 소견일 것으로 여겨졌다. 그러나 편도체와 내측 전전두 피질간의 음의 상관 관계는 그 인과관계가 불명확하다. 내측 전전두 피질이 편도체의 활성화를 억제하는 기능을 하는데, PTSD 환자에서는 내측 전전두 피질의 이러한 억제 기능이 저하되어 있어 편도체의 과 활성화가 발생한다는 이론은 내측 전전두 피질이 원인으로 편도체에 영향을 미치는 것으로 이해하며, 기능적 연결 분석(functional connectivity analysis) 연구에서는 오히려 편도체의 활동이 내측 전전두 피질을 포함한 다른 부위에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 또한 PTSD의 신경 해부학적 회로 이론과 관련하여 외상 생존자들에서 정상인에 비해서 특히 좌측 전두 대상 부위 백질 경로의 비등방성(anisotropy)이 떨어져 있었는데 이는 관련 신경 회로를 이루는 주요 부위뿐 아니라 그들 사이의 연결에도 이상이 있음을 의미한다.¹⁵¹⁾¹⁵²⁾

3) 해마(Hippocampus)

해마는 PTSD의 구조적 뇌영상 연구에서 높은 관심의 영역이었고 PTSD 환자의 해마 크기 감소는 그들의 기억력 감소 소견과 관련하여 이해됐다. 명시적 정보를 기억하도록 하는 동안 해마의 기능을 평가하였을 때, PTSD 환자에서 언어 연상 과제 수행 시 상대적인 해마 활성의 감소를 보였고,⁹⁶⁾¹⁵³⁾ 기억의 인출과 관련한 과제 수행 중에도 PTSD 환자에서 해마 기능의 상대적 감소가 보였고,¹⁵⁴⁾ 이는 기본적인 해마의 활성도가 정상군에 비해서 높아져 있으나 필요 시 해마의 활성도 증가가 제대로 이루어지지 않는 것으로 해석되었다. 그러나 이후 연구에서 기억 부호화(encoding) 동안 PTSD 환자에서 해마의 활성화 증가가 관찰되었고 최근 연구에서는 얼굴과 직업을 연결시키는 기억 부호화시에 PTSD 환자들이 정상군에 비해 해마와 부해마 부위의 활성도가 오히려

증가되어 있고 전전두엽의 기능은 상대적으로 떨어져 있는 소견이 관찰되었으며 상기 정보의 인출(retrieval) 시에는 해마 활성화에 있어서는 양 군 간에 차이가 없었고 PTSD 환자군에서 부해마의 활성도가 떨어져 있었다.¹⁵⁵⁾ 기억의 저장과 인출에 있어서 해마의 활성도는 차이를 보이는 것으로 판단되며 PTSD 환자의 기억력 감소는 해마와 전전두 피질 등의 부위 기능의 이상과 관련 있을 것으로 보인다.

자기 공명 분광 연구에서 해마는 전두 대상 피질과 함께 PTSD 환자에서 NAA의 농도가 유의하게 저하되어 있는 것으로 나타났는데, 저하의 정도는 재경험 증상의 경증과 연관이 있었다.¹⁵⁶⁾

4) 뇌섬엽(Insula)

뇌섬엽은 여러 구획으로 나누어지는 커다란 피질 구조물이다. 전부 뇌섬엽은 편도체와 상호 연결되어 있고 후부 뇌섬엽은 감각 피질 및 시상과 연결되어 있다. PTSD의 신경 회로 이론은 주로 편도체와 전두 대상 피질 및 내측 전전두 피질에 관심이 집중되어 뇌섬엽은 그렇게 높은 관심을 받아오지는 않았다. 그러나 최근 뇌섬엽과 불안과의 관련성에 대한 연구가 많아졌고¹⁵⁷⁾ 과장된 내부 감각(interoception)에 대한 우려가 불안의 생성에 기여한다¹⁵⁸⁾는 의견이 제시되면서 회피 행동 및 전반적 불안감 같은 증상과 관련한 뇌 부위로 뇌섬엽이 부각되었다.¹⁵⁹⁾

혐오 자극이 예상되는 상황에서 매우 불안해 할 때, 전부 뇌섬엽의 활성도가 보고 되었고,¹⁶⁰⁾ PTSD 환자에서 외상 경험 환기를 통한 증상 유발 시에 전부 뇌섬엽의 상대적 활성도가 관찰되었다.¹⁶¹⁾ 최근 연구에서 파트너로부터의 폭행을 당한 이후 PTSD를 겪은 여성들에게 공포에 질린 얼굴과 행복한 얼굴을 구분하는 인지 과제를 제시하였을 때, 편도체와 더불어 뇌섬엽의 활성도가 상대적으로 증가되었고 뇌섬엽과 편도체, 전두 대상 피질 사이의 연결성(connectivity)이 떨어져 있는 것으로 파악되었다.¹⁵⁹⁾ PTSD에서 공포와 관련된 감정의 처리 이상에 있어서 편도체, 전두 대상 피질뿐 아니라 뇌섬엽의 기능 이상도 중요한 요인으로 여겨진다.

PTSD 뇌영상 연구의 현재와 그 의의

PTSD를 이해하려는 다양한 뇌영상 연구는 해마, 내측 전전두 피질, 전두 대상 피질, 편도체로 관심이 모아

졌고 상기 관련 뇌 구조물간의 신경 회로 이론을 제시하면서 각 부위간의 연결 양상과 그 기능을 이해하는데 기여를 하였다. 대표적으로 PTSD 환자에서 증상 유발 시 편도체의 과 활성화와 내측 전전두 피질 및 전두 대상 피질의 활성 감소는 편도체에 대한 내측 전전두 피질 등의 억제적 조절(top down inhibitory regulation)이라는 뇌의 기능적 연결 이론¹⁶²⁾의 근거가 되었다. 그러나 최근의 기능적 연결 분석(functional connectivity analysis) 연구는 상반된 연구 결과를 보였고,¹⁶³⁾ 구조적 뇌 영상 연구의 쟁점이었던 해마의 부피 감소에 대해서도 발병 취약성과 관련 있다는 주장이 있으나 부피 감소 자체를 부정하는 연구 결과¹⁰³⁾ 또한 존재한다. 이렇듯 상반된 연구 결과들의 존재는 주로 서로 비교 불가능한 상이한 연구 방법과 PTSD의 복잡성에 기인한다. 일관적인 피험자 선정 기준과 표준화된 영상 획득 절차의 유지가 중요하고 인과관계의 확인을 위해 외상 경험 전후를 포함하는 종적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결 론

최근 10여 년 동안 PTSD에 대한 분자 유전학 및 뇌 영상 연구는 기술적인 진보 및 방법론적 진전을 거듭해 왔다. 그러한 가운데 이전에 서로 별개의 영역이었던 유전학과 뇌영상 분야를 통합한 연구가 점차 늘어나고 있다. 영상 유전학(imaging genetics)으로 불리는 새로운 영역은 유전자, 유전자의 발현, 단백질, 세포, 기관, 행동으로 이어지는 일련의 과정을 유기적으로 이해하여 유전자, 뇌, 행동 간의 역동적 상호 작용과 그 기전을 밝히는데 기여하고 있다. 유전학 연구만으로는 유전자와 행동 사이의 인과적 연결을 규명하기 어려웠는데, 뇌영상 기술은 뇌 영역별 대사 및 신경화학적 특성, 신경 해부학적 정보 그리고 부분적 뇌활성 정도 등 엔도피노타입으로서의 생체 정보를 제공하여 유전자와 행동 사이의 논리적 간격을 메우고 있다.

이러한 접근은 특히 PTSD와 같은 복합 질환에 특히 유효할 수 있는데, 복잡한 발병 기전에 대한 유전적 및 뇌영상적 측면 각각에 대한 이해를 심화할 수 있을 뿐만 아니라 질환에 대한 통합적, 입체적 이해를 가능하게 할 것으로 예상된다. 그리하여 발병 취약성과 관련한 유전자를 찾고 관련한 뇌 부위 및 신경 회로를 밝혀 질환의 병리를 선명하게 이해하는 속도는 점점 빨라져 향후

실제적인 치료 방법이 개발되고 발병 위험이 높은 사람들을 대상으로 한 예방적 진료 또한 가능할 것으로 기대된다. 또한 PTSD의 연구를 통해 상기 질환에 대한 이해를 넘어 고통스러워하는 인간에 대한 이해의 깊이를 더 할 것으로 기대한다.

중심 단어 : 외상 후 스트레스 장애 · 유전학 · 뇌영상.

■ The authors have no financial conflicts of interest.

참고문헌

1. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-766.
2. Sack WH, Clarke GN, Seeley J. Posttraumatic stress disorder across two generations of Cambodian refugees. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1160-1166.
3. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res* 2001; 35:261-270.
4. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1675-1681.
5. Lyons MJ, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang MT, Meyer JM, et al. Do genes influence exposure to trauma? A twin study of combat. *Am J Med Genet* 1993;48: 22-27.
6. Kendler KS, Heath A, Martin NG, Eaves LJ. Symptoms of anxiety and depression in a volunteer twin population. The etiologic role of genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:213-221.
7. Koenen KC, Nugent NR, Amstadter AB. Gene-environment interaction in posttraumatic stress disorder: review, strategy and new directions for future research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:82-96.
8. Amstadter AB, Nugent NR, Koenen KC. Genetics of PTSD: Fear Conditioning as a Model for Future Research. *Psychiatr Ann* 2009;39:358-367.
9. Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, et al. The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989;26:349-355.
10. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL Jr, Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:366-369.
11. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis

- function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res* 2006;40:550-567.
12. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554-1565.
 13. Van Eekelen JA, Jiang W, De Kloet ER, Bohn MC. Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus. *J Neurosci Res* 1988;21:88-94.
 14. Sarriau A, Sharma S, Meaney MJ. Postnatal development and environmental regulation of hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Brain Res* 1988;471:158-162.
 15. Hansson AC, Cintra A, Belluardo N, Sommer W, Bhatnagar M, Bader M, et al. Gluco- and mineralocorticoid receptor-mediated regulation of neurotrophic factor gene expression in the dorsal hippocampus and the neocortex of the rat. *Eur J Neurosci* 2000;12:2918-2934.
 16. McEwen BS, Gould EA, Sakai RR. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;(15):18-23.
 17. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998;19:269-301.
 18. Wong EY, Herbert J. Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci* 2005;22:785-792.
 19. Liberzon I, López JF, Flágel SB, Vázquez DM, Young EA. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J Neuroendocrinol* 1999;11:11-17.
 20. Buemann B, Vohl MC, Chagnon M, Chagnon YC, Gagnon J, Pérusse L, et al. Abdominal visceral fat is associated with a BclI restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997;5:186-192.
 21. Dobson MG, Redfern CP, Unwin N, Weaver JU. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2270-2274.
 22. van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:585-592.
 23. Bachmann AW, Sedgley TL, Jackson RV, Gibson JN, Young RM, Torpy DJ. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:297-306.
 24. Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, van den Brink CE, van der Saag PT, van der Burg B, van Buul-Offers SC, et al. A novel specific bioassay for the determination of glucocorticoid bioavailability in human serum. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:49-55.
 25. Denny WB, Valentine DL, Reynolds PD, Smith DF, Scammell JG. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. *Endocrinology* 2000;141:4107-4113.
 26. Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry* 2005;10:1058-1059.
 27. Segman RH, Shefi N, Goltser-Dubner T, Friedman N, Kaminski N, Shalev AY. Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles identify emergent post-traumatic stress disorder among trauma survivors. *Mol Psychiatry* 2005;10:500-513, 425.
 28. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008;299:1291-1305.
 29. Steiner MA, Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Brain Res* 2008;170:397-432.
 30. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 2004;145:5431-5438.
 31. Lu AT, Ogdie MN, Järvelin MR, Moilanen IK, Loo SK, McCracken JT, et al. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1488-1494.
 32. Asan E. The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1998;142:1-118.
 33. Galvez R, Mesches MH, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66:253-257.
 34. Hatfield T, McGaugh JL. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol Learn Mem* 1999;71:232-239.
 35. Abercrombie ED, Jacobs BL. Microinjected clonidine inhibits noradrenergic neurons of the locus coeruleus in freely moving cats. *Neurosci Lett* 1987;76:203-208.
 36. Buffalari DM, Grace AA. Noradrenergic modulation of basolateral amygdala neuronal activity: opposing influences of alpha-2 and beta receptor activation. *J Neurosci* 2007;27:12358-12366.
 37. Mustapić M, Pivac N, Kozarić-Kovacic D, Dezeljin M, Cubells JF, Mück-Seler D. Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH

- gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:1087-1089.
38. Tang YL, Li W, Mercer K, Bradley B, Gillespie CF, Bonsall R, et al. Genotype-controlled analysis of serum dopamine beta-hydroxylase activity in civilian post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010.
 39. Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL, Quinn K, Dougherty AL. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2010;362:110-117.
 40. Pitman RK, Delahanty DL. Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS Spectr* 2005;10:99-106.
 41. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Chema F, Lasko NB, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-192.
 42. Hurley EA. The moral costs of prophylactic propranolol. *Am J Bioeth* 2007;7:35-36.
 43. Muravieva EV, Alberini CM. Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem* 2010;17:306-313.
 44. Sharp S, Thomas C, Rosenberg L, Rosenberg M, Meyer W 3rd. Propranolol does not reduce risk for acute stress disorder in pediatric burn trauma. *J Trauma* 2010;68:193-197.
 45. Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Pricc LH, Van Dyck C, Rosenheck RA, et al. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:825-831.
 46. Sah R, Ekhtor NN, Strawn JR, Sallee FR, Baker DG, Horn PS, et al. Low cerebrospinal fluid neuropeptide Y concentrations in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:705-707.
 47. Morgan CA 3rd, Rasmusson AM, Wang S, Hoyt G, Hauger RL, Hazlett G. Neuropeptide-Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of previous report. *Biol Psychiatry* 2002;52:136-142.
 48. Rainnie DG. Serotonergic modulation of neurotransmission in the rat basolateral amygdala. *J Neurophysiol* 1999;82:69-85.
 49. Graeff FG, Viana MB, Mora PO. Opposed regulation by dorsal raphe nucleus 5-HT pathways of two types of fear in the elevated T-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:171-177.
 50. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54:24-27.
 51. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
 52. Mendlewicz J, Massat I, Souery D, Del-Favero J, Oruc L, Nöthen MM, et al. Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet* 2004;12:377-382.
 53. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
 54. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, Kim H, Kim SD, Kee BS, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005;21:135-139.
 55. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
 56. Gallinat J, Ströhle A, Lang UE, Bajbouj M, Kalus P, Montag C, et al. Association of human hippocampal neurochemistry, serotonin transporter genetic variation, and anxiety. *Neuroimage* 2005;26:123-131.
 57. Sehinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 2004;9:197-202.
 58. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529-535.
 59. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2462-2471.
 60. Kuzelova H, Ptacek R, Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:4-10.
 61. Inglis FM, Moghaddam B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *J Neurochem* 1999;72:1088-1094.
 62. Puglisi-Allegra S, Cabib S. Psychopharmacology of dopamine: the contribution of comparative studies in inbred strains of mice. *Prog Neurobiol* 1997;51:637-661.
 63. Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:321-325.
 64. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry* 1996;40:368-372.
 65. Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Nagy L, Charney DS. No association between D2 dopa-

- mine receptor (DRD2) "A" system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:620-625.
66. Broekman BF, Olf M, Boer F. The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:348-362.
 67. Young RM, Lawford BR, Noble EP, Kann B, Wilkie A, Ritchie T, et al. Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol* 2002;37:451-456.
 68. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Morris CP, van Dal A, Noble EP, et al. The DRD2 gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety* 2009;26:28-33.
 69. Bailey JN, Goenjian AK, Noble EP, Walling DP, Ritchie T, Goenjian HA. PTSD and dopaminergic genes, DRD2 and DAT, in multigenerational families exposed to the Spitak earthquake. *Psychiatry Res* 2010;178:507-510.
 70. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7:903-907.
 71. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995;374:450-453.
 72. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-1093.
 73. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002;70:735-744.
 74. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:133-142.
 75. Dell'osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Dell'osso MC, Bianchi C, da Pozzo E, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:899-902.
 76. Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, van Dyck CH, Charney DS, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:387-393.
 77. Lee HJ, Kang RH, Lim SW, Paik JW, Choi MJ, Lee MS. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and post-traumatic stress disorder. *Stress and Health* 2006;22:115-119.
 78. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004;24:10099-10102.
 79. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311:864-868.
 80. Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 2007;131:391-404.
 81. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:446-457.
 82. Tang WY, Ho SM. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:173-182.
 83. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, Koenen KC, Pawelec G, de Los Santos R, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9470-9475.
 84. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Graff J, Linder N, Michalon A, et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010;68:408-415.
 85. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 2008;167:121-135.
 86. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001;2:91-99.
 87. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:313-326.
 88. Koenen KC, De Vivo I, Rich-Edwards J, Smoller JW, Wright RJ, Purcell SM. Protocol for investigating genetic determinants of posttraumatic stress disorder in women from the Nurses' Health Study II. *BMC Psychiatry* 2009;9:29.
 89. Foy MR, Stanton ME, Levine S, Thompson RF. Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behav Neural Biol* 1987;48:138-149.
 90. Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: temporal aspects of neuronal vulnerability. *Brain Res* 1985;359:300-305.
 91. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Scibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:973-981.
 92. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 1990;10:2897-2902.
 93. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion

- tion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-986.
94. Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC, et al. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1087-1091.
 95. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997;41:23-32.
 96. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:924-932.
 97. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1091-1099.
 98. Hedges DW, Allen S, Tate DF, Thatcher GW, Miller MJ, Rice SA, et al. Reduced hippocampal volume in alcohol and substance naïve Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:219-224.
 99. Li L, Chen S, Liu J, Zhang J, He Z, Lin X. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy study of deficits in hippocampal structure in fire victims with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:431-437.
 100. Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland LM, Griego JA, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:119-125.
 101. Fennema-Notestine C, Stein MB, Kennedy CM, Archibald SL, Jernigan TL. Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:1089-1101.
 102. Freeman T, Kimbrell T, Booe L, Myers M, Cardwell D, Lindquist DM, et al. Evidence of resilience: neuroimaging in former prisoners of war. *Psychiatry Res* 2006;146:59-64.
 103. Golier JA, Yehuda R, De Santi S, Segal S, Dolan S, de Leon MJ. Absence of hippocampal volume differences in survivors of the Nazi Holocaust with and without posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2005;139:53-64.
 104. Jatzko A, Rothenhöfer S, Schmitt A, Gaser C, Demirakca T, Weber-Fahr W, et al. Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods. *J Affect Disord* 2006;94:121-126.
 105. Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, Du AT, Weiss DS, Marmar CR, et al. Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:952-959.
 106. Yehuda R, Golier JA, Tischler L, Harvey PD, Newmark R, Yang RK, et al. Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: relation to risk and resilience factors. *J Psychiatr Res* 2007;41:435-445.
 107. Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P, Bremner JD. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2005;88:79-86.
 108. Bonne O, Brandes D, Gilboa A, Gomori JM, Shenton ME, Pitman RK, et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry* 2001;158:1248-1251.
 109. De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:305-309.
 110. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002;5:1242-1247.
 111. Bremner JD, Vermetten E. Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:154-157.
 112. Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:296-303.
 113. Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, et al. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:932-942.
 114. Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:9039-9043.
 115. Corbo V, Clément MH, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A. Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:119-124.
 116. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:550-556.
 117. Vyas A, Bernal S, Chattarji S. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain Res* 2003;965:290-294.
 118. Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M,

- Bohus M, Schmahl C, et al. Metabolic alterations in the amygdala in borderline personality disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2010;67:399-405.
119. Kryger R, Wilce PA. The effects of alcoholism on the human basolateral amygdala. *Neuroscience* 2010;167:361-371.
120. Kleinhans NM, Richards T, Weaver K, Johnson LC, Greenson J, Dawson G, et al. Association between amygdala response to emotional faces and social anxiety in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 2010;48:3665-3670.
121. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:380-387.
122. Pavlisa G, Papa J, Pavić L, Pavliša G. Bilateral MR volumetry of the amygdala in chronic PTSD patients. *Coll Antropol* 2006;30:565-568.
123. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olf M, Carlier IV, Majoie CB, et al. Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:356-363.
124. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1004-1031.
125. Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:5-12.
126. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43:897-905.
127. Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10706-10711.
128. Geuze E, Westenberg HG, Heinecke A, de Kloet CS, Goebel R, Vermetten E. Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage* 2008;41:675-681.
129. Woodward SH, Schaer M, Kaloupek DG, Cediël L, Eliez S. Smaller global and regional cortical volume in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1373-1382.
130. Mollica RF, Lyoo IK, Chernoff MC, Bui HX, Lavelle J, Yoon SJ, et al. Brain structural abnormalities and mental health sequelae in South Vietnamese ex-political detainees who survived traumatic head injury and torture. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1221-1232.
131. Liberzon I, Martis B. Neuroimaging studies of emotional responses in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:87-109.
132. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, et al. A positron emission tomographic study of symptom provocation in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 1997;821:521-523.
133. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 1999;45:817-826.
134. Hendler T, Rotshtein P, Yeshurun Y, Weizmann T, Kahn I, Ben-Bashat D, et al. Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *Neuroimage* 2003;19:587-600.
135. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1787-1795.
136. Bremner JD, Staib LH, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 1999;45:806-816.
137. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *Am J Psychiatry* 1999;156:575-584.
138. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:168-176.
139. Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry* 2001;158:1920-1922.
140. Lindauer RJ, Booij J, Habraken JB, Uylings HB, Olf M, Carlier IV, et al. Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:853-861.
141. Kim SJ, Lyoo IK, Lee YS, Kim J, Sim ME, Bae SJ, et al. Decreased cerebral blood flow of thalamus in PTSD patients as a strategy to reduce re-experience symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:145-153.
142. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:353-375.
143. Liberzon I, Britton JC, Phan KL. Neural correlates of traumatic recall in posttraumatic stress disorder. *Stress* 2003;6:151-156.
144. Armony JL, Corbo V, Clément MH, Brunet A. Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *Am J Psychiatry* 2005;162:1961-1963.

145. Bryant RA, Kemp AH, Felmingham KL, Liddell B, Olivieri G, Peduto A, et al. Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2008;29:517-523.
146. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.
147. Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, et al. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:233-241.
148. Kim MJ, Chey J, Chung A, Bae S, Khang H, Ham B, et al. Diminished rostral anterior cingulate activity in response to threat-related events in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:268-277.
149. Hsu CC, Chong MY, Yang P, Yen CF. Posttraumatic stress disorder among adolescent earthquake victims in Taiwan. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:875-881.
150. Bremner JD, Vermetten E, Vythilingam M, Afzal N, Schmahl C, Elzinga B, et al. Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:612-620.
151. Kim MJ, Lyoo IK, Kim SJ, Sim M, Kim N, Choi N, et al. Disrupted white matter tract integrity of anterior cingulate in trauma survivors. *Neuroreport* 2005;16:1049-1053.
152. Kim SJ, Jeong DU, Sim ME, Bae SC, Chung A, Kim MJ, et al. Asymmetrically altered integrity of cingulum bundle in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 2006;54:120-125.
153. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Staib LH, et al. Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 2003;53:879-889.
154. Shin LM, Shin PS, Heckers S, Krangel TS, Macklin ML, Orr SP, et al. Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus* 2004;14:292-300.
155. Werner NS, Meindl T, Engel RR, Rosner R, Riedel M, Reiser M, et al. Hippocampal function during associative learning in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2009;43:309-318.
156. Ham BJ, Chey J, Yoon SJ, Sung Y, Jeong DU, Ju Kim S, et al. Decreased N-acetyl-aspartate levels in anterior cingulate and hippocampus in subjects with posttraumatic stress disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Eur J Neurosci* 2007;25:324-329.
157. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 2007;164:318-327.
158. Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006;60:383-387.
159. Fonzo GA, Simmons AN, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP, Stein MB. Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:433-441.
160. Simmons A, Strigo I, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB. Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol Psychiatry* 2006;60:402-409.
161. Hopper JW, Frewen PA, van der Kolk BA, Lanius RA. Neural correlates of reexperiencing, avoidance, and dissociation in PTSD: symptom dimensions and emotion dysregulation in responses to script-driven trauma imagery. *J Trauma Stress* 2007;20:713-725.
162. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist* 2009;15:540-548.
163. Gilboa A, Shalev AY, Laor L, Lester H, Louzoun Y, Chisin R, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:263-272.